Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. Wollheim

Untersuchungen zur Resistenzsteigerung der Nierentubuli am Kaninchen

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS - MAXIMILIAN - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Viktor Ochmann
Kreuzburg, Schlesien

W ü r z b u r g
1954

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. Wollheim

Untersuchungen zur Resistenzsteigerung der Nierentubuli am Kaninchen

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS - MAXIMILIAN - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Viktor Ochmann
Kreuzburg, Schlesien

W ü r z b u r g
1954

Referent: Privatdozent Dr. med. J. M o e l l e r

Korreferent: Professor Dr. med. H. F r a n k e

Tag der mündl. Prüfung:

1 4. Sep. 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
W ü r z b u r g

Untersuchungen zur Resistenzsteigerung der Tubuli am Kaninchen

Eine funktionelle Schädigung der Nierentubuli wird als tubuläre Insuffizienz bezeichnet (WOLLHEIM). Krankheitsbilder dieser Art können am Versuchstier durch chemische Giftwirkungen, vor allem Quecksilberpräparate, Uransalze und Tetrachlorkohlenstoff erzeugt werden. Auch Gefäßinsuffizienzen, wie sie beim orthostatischen Kollaps eintreten, haben tubuläre Schädigungen zur Folge (MOELLER u. REX). Den Grad einer tubulären Insuffizienz kann man mit Hilfe der Phenolrotausscheidung (PSP-Phenolsulfonphthalein "BAYER") bestimmen (MOELLER u. BEDÖ). Der Farbstoff Phenolsulfonphthalein wird zu 94-96 % tubulär sezerniert (MARSHALL, SHANNON, GOLDRING, CLARKE u. SMITH).

Bei einer tubulären Schädigung tritt eine Verminderung der PSP-Ausscheidung ein. Charakteristisch sind dabei Mikrohämaturie, Zylindrurie, sowie eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit.

Injektionen von Sublimat oder Salyrgan führen bei Versuchstieren zu schweren Veränderungen der Nierentubuli. Versuche von K. O. MÖLLER zeigen, daß die Dosis minima letalis für Salyrgan beim Kaninchen zwischen 7 und 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht liegen muß.

REBER erreichte eine Steigerung der Resistenz gegenüber Sublimat am Versuchstier durch Vorbehandlung mit Eiweiß und Rohrzucker. Der Autor sieht diese Schutzwirkung in einer Blockierung und Erschöpfung des Speicherapparates der Mitochondrien der Tubulusepithelien, wonach das Gift ohne Schaden anzurichten, die Tubuli passiert. Die Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen LIPPMANs, der eine Erhöhung der Resistenz

an Versuchstieren gegenüber der Giftwirkung des Quecksilbers bei gleichzeitigem Bestehen einer Albuminurie findet. Experimentell führt LIPPMAN diese Resistenzerhöhung durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit menschlichem Serumalbumin herbei.

KELLER injizierte Kaninchen laufend im Abstand von 2-3 Tagen o.2 ccm einer o.5 %igen Urannitratlösung intravenös, die vorwiegend tubuläre Schädigungen zur Folge hatten. Hierbei erfolgte bis zum 6. Tage eine sich steigernde Albuminurie und Lipoidurie, anschliessend eine weitgehende Erholung. Vom 8. Injektionstag ab nahmen die Veränderungen ab, dafür fand sich in diesem Stadium der Intoxikation atypisches Epithel, an einigen Stellen Mitosebildung als Ausdruck von Regeneration.

Mac NIDER fand beim Hund nach Vorbehandlung mit Urannitrat eine auffallende Resistenz gegen nachfolgende Sublimatinjektionen. Die Urannitratbehandlung führte speziell im proximalen Teil der Tubuli contorti zu einer zellulären Strukturänderung. Es erschienen neue, abgeplattete, intensiv färbbare, atypische Epithelien, die der Sublimatwirkung gegenüber resistent blieben. W. FREY deutet diese Resistenzsteigerung als allergische bzw. immunisatorische Vorgänge.

MOELLER u. MARQUART konnten eine wesentliche Resistenzerhöhung am Kaninchen bei mehrfachen Salyrganinjektionen feststellen. Bei einem Kaninchen, das eine tubuläre Schädigung durch orthostatischen Kollaps überstanden hatte, konnten MOELLER u. GABEL eine Erhöhung der Resistenz gegenüber Sublimat beobachten. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob eine tubuläre Insuffizienz die durch orthostatischen Kollaps herbeigeführt wurde, auch eine Steigerung der Resistenz gegenüber Salyrgan zur Folge hat, und ob auch

eine Resistenzsteigerung einer quecksilbergeschädigten Niere gegenüber dem orthostatischen Kollaps eintritt.

Um diese Frage zu klären, wurden vier Kaninchen mit Hilfe der Phenolrotausscheidung untersucht. Drei Tiere (Nr. 2-4) erlitten zuerst durch orthostatischen Kollaps eine tubuläre Insuffizienz, und nachdem die Phenolrotausscheidung wieder normal war, wurden hohe Dosen Salyrgan verabfolgt. Ein Tier (Nr. 1) wurde zuerst durch Salyrgan und dann durch orthostatischen Kollaps geschädigt. Die Tiere wurden in verschiedenen Stadien der Intoxikation getötet und die Nieren histologisch untersucht.

Für die Anfertigung der Präparate und die histologische Auswertung möchten wir Herrn Dr. Brunk vom pathologischen Institut der Universität Würzburg bestens danken.

Methodik

Die Prüfung der Nierenfunktion wurde mit Hilfe der Phenolrotausscheidung (MOELLER u. BEDÖ) nach dem Vorgehen für Kaninchen von MOELLER u. GABEL ausgeführt. Eine ausreichende Diurese wurde durch einmalige Belastung mit 180-200 ccm einer 1 %igen Kochsalzlösung per Schlundsonde in flacher Narkose (6 ccm Narconumal "ROCHE" in Verdünnung 1:50) erzielt. Etwa 1 1/2 Stunden nach der Belastung wurde die Blase mit einem halbsteifen Katheter entleert (U_0) und sofort darauf 2 mg PSP (Phenolsulfonphthalein) in die Ohrrandvene injiziert. Nach genau 30 Minuten wurde wiederum katheterisiert, der gewonnene Urin (U_1) mit 5 ccm einer 10 %igen Natronlauge versetzt und gegen eine Standardlösung (2 mg PSP, 5 ccm 10 %ige NaOH und destilliertes Wasser ad 500 ccm)

im BÜRKER'schen Kolorimeter abgelesen. Das ausgeschiedene PSP errechnet sich nach der Formel:

$$\frac{\text{Ablesung des Standards x Urinmenge x 100}}{\text{Ablesung der unbekannten Lösung x Verdünnung des Standards}}$$

= Prozentsatz der Farbstoffausscheidung.

Von U_o wurde das Sediment untersucht, von U_o und U_1 das spezifische Gewicht bestimmt.

Von jedem Versuchstier wurden drei Vorversuche gemacht, um die Normalwerte zu bestimmen und nierenkranke Tiere auszuschließen. Die ausgeschiedenen Urinmengen U_o plus U_1 wurden in den nachfolgenden Tabellen in ccm/min angegeben.

Die Werte von Tier 1 und 2 liegen fast alle über 1,o, was darauf zurückzuführen ist, daß es sich um besonders große Tiere handelte, und diese innerhalb des Zeitraumes der größten Diurese katheterisiert wurden. Der Zeitpunkt der größten Diurese war bei den einzelnen Tieren unterschiedlich, und es wurde versucht, diesen Zeitpunkt jeweils bei den Vorversuchen zu bestimmen. Kaninchen Nr. 1 wurde zuerst mit Saryrgan behandelt und dann durch orthostatischen Kollaps geschädigt, während die Tiere Nr. 2-4 zuerst durch orthostatischen Kollaps geschädigt wurden, um dann Salyrgan zu erhalten. Sediment und PSP-Ausscheidung wurden bis zum Erreichen der Normalwerte verfolgt. Die gleichen Tiere erhielten nach Erreichen der Normalwerte in steigendem Maße wiederholt Salyrgangaben bis zu einer Höchstdosis von 14 mg/kg und dosierten orthostatischen Kollaps bis zu 6 x 15 Minuten. Nach diesen Noxen wurde der Abfall der PSP-Ausscheidung bestimmt.

Das Salyrgan wurde in die Ohrrandvene injiziert. Um den orthostatischen Kollaps herbeizuführen, wurden die Tiere an den Vorderläufen senkrecht hochgehalten. Je nach der Empfindlichkeit der Tiere trat der orthostatische Kollaps nach 1-6 min ein, was am Zurücksinken des Kopfes, an der frequenteren Atmung und den zyanotischen Lippen leicht zu erkennen war.

Ergebnisse

Bei den Vorversuchen wurden an vier Versuchstieren in 12 Untersuchungen eine durchschnittliche PSP-Ausscheidung in der ersten halben Stunde von 60 % ± 7,5 festgestellt. Das spezifische Gewicht des Urins wechselte sehr und war stets bei großen Urinmengen geringer als bei kleineren. Ebenso war es immer bei U_1 geringer als bei U_0.

Von einer Bestimmung des Rest - N wurde Abstand genommen, um die Tiere durch größere Blutentnahmen nicht zu beeinflussen.

Kaninchen Nr. 1 (Tabelle 1 u. 5, Abbildung 1):

Kaninchen Nr. 1 hatte ein Gewicht von 3400 g. Die Vorversuche ergaben eine durchschnittliche PSP-Ausscheidung von 58,8 % (52; 51; 73,5) nach 30 Minuten.

Am 3. 10. 53 erhielt das Tier 6 mg/kg Salyrgan in die Ohrrandvene. Am 5. 10. konnte bei der Untersuchung trotz wiederholter Versuche kein U_1 gewonnen werden. Die Untersuchung am 6. 10. ergab eine PSP-Ausscheidung von 43 %, das Sediment zeigte vereinzelt granulierte Zylinder und Erythrozyten. Schon am 8. 10. war der Wert auf 48 % gestiegen und am 10. 10. wieder ein Normalwert von 51,8 % erreicht. Die Sedimente waren jetzt ohne pathologischen Befund.

Tabelle 7

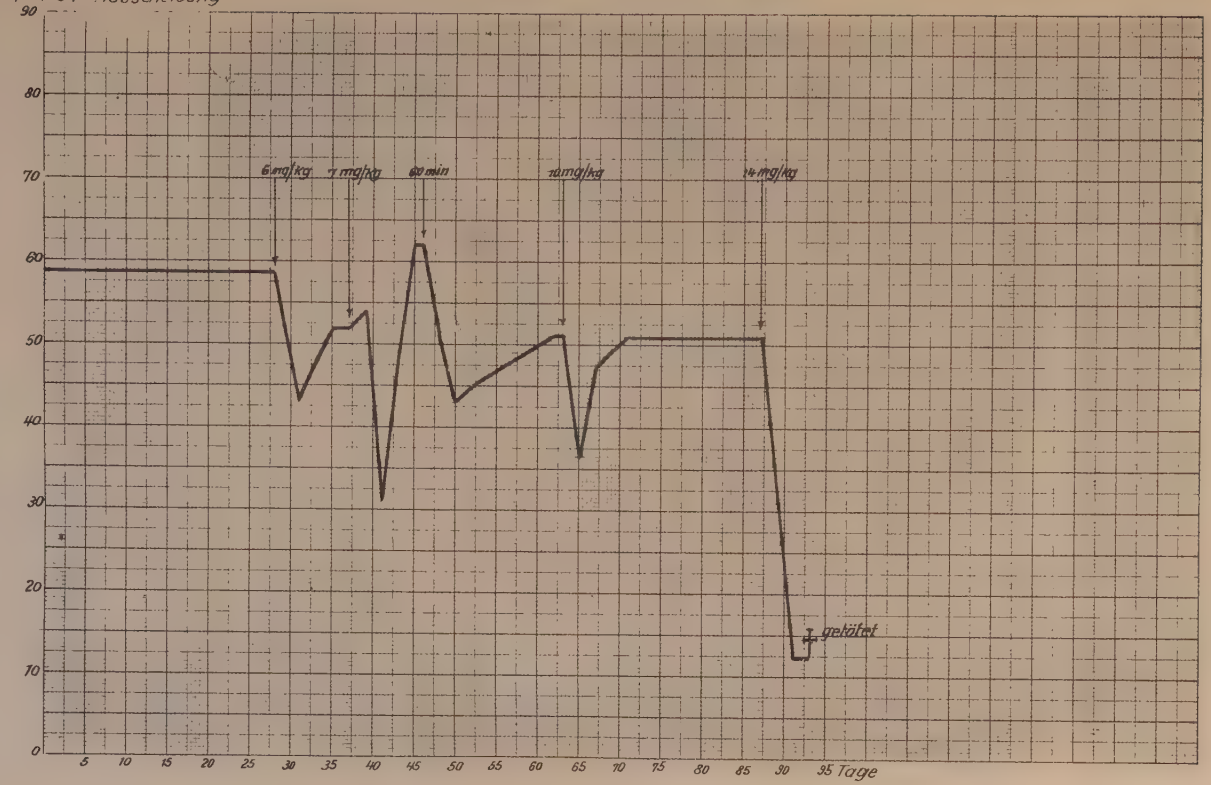
Versuchsreihe mit Kaninchen Nr. 1, Gewicht 3400g

Tag u. Zeit		Urinmenge in ccm/min	Spez. Gew. U_0	PSP U_1	Spez. Gew. U_1	Normaler Durchschnittswert von 58,8% = 100%	Sediment
5.9.53.	10^{15}	1.1	1025	52 (Norm. Durchschnitt 58,8%)	1014		o. B
9.9.53.	15^{25}	1.1	1037	51	1005	100%	o. B
15.9.53	9^{50}	1.0	1028	73,5	1008		o. B
3.10	9^{45}	6 mg/kg Salyrgan			- -		
5.10.	9^{25}	0,33	1015	kein U_1	- -		Epithelien vermehrt
6.10	9^{05}	1.1	1010	43	1008	73,1	Vereinzelt gran. Zyl. Erythrozyten
8.10.	9^{10}	1.1	1010	48	1005	80,8	o. B.
10.10.	13^{30}	1.1	1024	51.8	1005	88,1	o. B
12.10.	8^{30}	7 mg/kg Salyrgan					
14.10.	11^{00}	1.48	1010	54	1002	91,8	Massenhaft Epith. vereinzelt gran. Zylinder
16.10.	10^{45}	1.1	1014	31	1002	52,7	Zahlreiche gran. Zyl.
18.10	9^{25}	1.3	1018	49	1007	83,3	Vereinzelt gran. Zyl.
20.10.	12^{15}	1.5	1008	62	1002	105,4	o. B.
21.10.	15^{00}	4 x 15 Minuten orthostatischer Kollaps					
23.10	10^{45}	1.4	1008	51	1004	86,7	o. B.
25.10.	9^{25}	1.9	1005	43	1004	73,1	Vereinzelt gran. Zyl.
27.10.	10^{30}	1.0	1005	45	1004	76,5	Vereinzelt gran. Zyl.
6.11.	11^{30}	1.0	1024	51,3	1007	87,2	o. B.
7.11.	13^{00}	10 mg/kg Salyrgan					
9.11.	18^{30}	1.0	1013	36,6	1005	62,1	o. B.
11.11.	18^{45}	2,7	1004	47,5	1002	80,8	o. B.
13.11.	18^{00}	2.7	1004	49,4	1001	84,0	o. B
15.11.	15^{15}	1.36	1015	51.3	1008	87,2	o. B.
1.12	18^{30}	14 mg/kg Salyrgan					
3.12	15^{10}	0,68	1013	kein U_1	- -	- -	Vereinzelt gran. Zyl.
5.12.	14^{20}	0,71	1010	12,3	- -	20,9	Hyaline u. gran. Zyl. Erythrozyten

Kaninchen Nr. 1 wurde am 7.12.53 durch Nackenschlag getötet.

Abbildung 1

Kaninchen Nr. 1 Gewicht: 3400g



Am 12. 10. wurden 7 mg/kg Salyrgan injiziert. Die PSP-Ausscheidung fiel am 4. Tage nach der Injektion von 51,8 % auf 31 % ab, erreichte jedoch innerhalb der nächsten 4 Tage wieder einen Normalwert von 62 % (Tab. 1).

Am 21. 10.: 4 x 15 Minuten senkrechte Körperhaltung. Nach 2 Tagen Abfall der PSP-Ausscheidung von 62 auf 51 % (Sediment o. B.), nach 4 Tagen auf 43 % (vereinzelt granulierte Zylinder), nach 6 Tagen leichter Anstieg auf 45 % (vereinzelt granulierte Zylinder), nach 16 Tagen war ein Normalwert von 51,3 % erreicht und auch das Sediment wieder o. B.

Das Tier wurde am 7. 11. mit 10 mg/kg Körpergewicht Salyrgan behandelt. Zwei Tage nach Injektion Abfall der PSP-Ausscheidung von 51,3 auf 36,6 %, vier Tage nach Injektion bereits wieder Anstieg auf 47,5 %, sechs Tage danach 49,4 % und 8 Tage nach 10 mg/kg war wieder ein Normalwert von 51,3 % erreicht. Alle Sedimente wiesen keinen pathologischen Befund auf. Am 1. 12. erfolgte eine Injektion von 14 mg/kg Körpergewicht Salyrgan. Bei der Untersuchung am 3. 12. konnte kein U_1 gewonnen werden. Vier Tage nach der Injektion fiel die PSP-Ausscheidung auf 12,3 % ab. Die Sedimente waren pathologisch. Das Kaninchen wurde sechs Tage nach der Injektion von 14 mg/kg durch Nackenschlag getötet und die Nieren histologisch untersucht. Das Tier machte während der ganzen Versuchsreihe keinen kranken Eindruck, die Freßlust war nicht gestört.

Histologischer Befund (Dr. Brunk):

Auf 2-3 gesunde Glomeruli kommt ein pathologisch veränderter. Letztere zeigen durchweg alte Veränderungen und zwar starke Verdickungen der Bowmanschen Kapsel mit Synechien der Schlingen mit der Kapselwand bis zum im Untergang befindlichen Glomerulus. Die gesunden Glomeruli sind z. T. hypertrophisch.

Die Hauptstücke durchweg aus hellen, blasigen Zellen bestehend, ohne Lichtung, gequollen. Ganz vereinzelt etwas Eiweiß in den Lichtungen. Im Bereich der untergehenden Glomeruli weite Tubuli contorti mit weiten Lichtungen. Interstitium streifig verbreitert mit zelligen Infiltraten, besonders Plasmazellen. Im Mark vereinzelt ein Eiweißzylinder und ein größeres interstitielles Infiltrat, sonst keine Besonderheiten.

Kaninchen Nr. 2 (Tabelle 2 u. 5, Abbildung 2)

Die normale PSP-Ausscheidung hatte einen Durchschnittswert von 53,6 % (56,5; 51,7; 52,6).

Das Tier wurde am 3. 10. 53 durch 2 x 15 Minuten senkrechte Körperhaltung zum orthostatischen Kollaps gebracht. Die 2 x 15 Minuten erwiesen sich als nicht genügend, um eine stärkere Senkung der PSP-Ausscheidung herbeizuführen.(Tab. 2) Kaninchen Nr. 2 wurde daher am 10. 10. nochmals durch 4 x 15 min senkrechte Körperhaltung geschädigt. Hier zeigt sich bereits nach zwei Tagen ein Abfall von 55 auf 33 %. Im Sediment finden sich granulierte Zylinder und sog. Riesenzylinder. Am 16. 10. ist die PSP-Ausscheidung wieder normal.

Die am 21. 10. vorgenommene Injektion von 7 mg/kg Salyrgan ergibt weder eine Verminderung der PSP-Ausscheidung noch einen pathologischen Sedimentbefund.

Auch der orthostatische Kollaps von 6 x 15 Minuten(!) am 7. 11. vermag die PSP-Ausscheidung nur von 50 % auf den Wert von 46,9 zu senken.

14 mg/kg Salyrgan am 1. 12. injiziert bringen die Ausscheidung auf einen Tiefstand von 18,4 %.

Kaninchen Nr. 2 wurde sechs Tage nach erfolgter

Tabelle 2

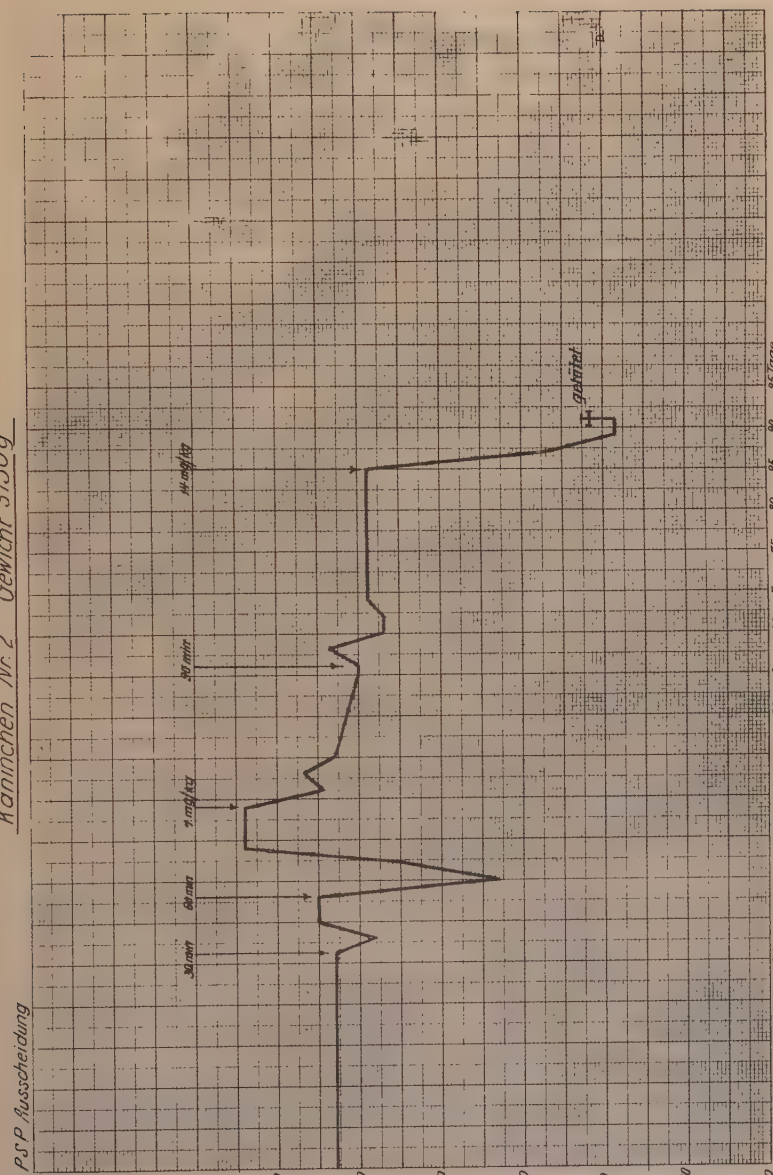
Versuchsreihe mit Kaninchen Nr. 2, Gewicht 3750g.

Tag	u. Zeit	Urinmenge in ccm/min	Spez. Gew. U_0	P S P% U_1		Spez. Gew. U_1	Normaler Durchschnittswert von 53,6% - 100%	Sediment
7.9.53	15^{00}	1,04	1020	56,5	Norm.	1004		o.B.
10.9.	9^{55}	1,18	1017	51,7	Durchschnitt	1005	100%	o.B.
12.9.	9^{45}	1,04	1017	52,6	53,6%	1003		o.B.
3.10.	10^{00}	2 x 15 Minuten orthostatischer Kollaps						
5.10.	14^{25}	0,92	1018	48		1006	89,7	o.B.
7.10.	9^{00}	1,0	1045	55		1018	102,6	o.B.
10.10.	12^{00}	4 x 15 Minuten orthostatischer Kollaps						
12.10.	9^{55}	0,9	1032	33		1008	61,5	granulierte u. sog. Riesenzylinder
14.10.	8^{35}	1,02	1030	44		1005	82,1	Vereinzelt gran. Zyl.
16.10.	8^{25}	1,2	1027	64		- -	119,4	o.B.
21.10.	10^{45}	7 mg/kg Salyrgan						
23.10.	10^{25}	1,0	1028	54,6		1012	101,8	o.B.
25.10.	9^{20}	2,2	1007	56,7		1002	105,8	o.B.
27.10	10^{15}	1,1	1020	53,1		1012	99,1	o.B.
6.11.	17^{35}	0,5	1030	50		1020	93,3	o.B.
7.11.	13^{30}	6 x 15 Minuten orthostatischer Kollaps						
9.11.	18^{15}	1,0	1025	53,4		1015	99,6	o.B.
11.11.	18^{25}	1,09	1015	46,9		1013	87,5	gran. Zyl., Leukozyten
13.11.	18^{05}	1,6	1020	47		- -	87,7	o.B.
15.11.	15^{30}	2,0	1008	49		- -	93,1	o.B.
1.12.	18^{40}	14 mg/kg Salyrgan						
3.12.	15^{20}	0,77	1008	27		- -	50,4	zahlreiche gran. Zyl.
5.12	14^{30}	1,9	1010	18,4		1003	34,2	zahlreiche gran. Zyl.

Kaninchen Nr. 2 wurde am 7.12. durch Nackenschlag getötet.

Abbildung 2

Kaninchen Nr. 2 Gewicht 3750g



Injektion von 14 mg/kg durch Nackenschlag getötet und die Nieren histologisch untersucht.

Das Tier machte trotz der wiederholten Belastungen einen nicht kranken Eindruck. Die Freßlust war nicht beeinträchtigt, und das Tier hätte sich wahrscheinlich wieder erholt.

Histologischer Befund (Dr. Brunk):

Glomeruli hier alle intakt, stellenweise klein, bei weiter Bowmanscher Kapsel. Hauptstücke wie bei Kaninchen Nr. 1 aus stark vergrößerten Zellen bestehend, vakuolig, blasig entartet, Vakuolen aber auch optisch leer (Fett?). Keine nennenswerten Infiltrate im Interstitium. Hin und wieder sehr weite Tubuli contorti, z. T. auch mit stark dunkel gefärbten Eiweißzylindern. Hier fehlen oft die Epithelien. Mark unauffällig.

Kaninchen Nr. 3 (Tabelle 3 und 5, Abbildung 3).

Kaninchen Nr. 3 hatte nur ein Gewicht von 2300 g. Die Voruntersuchungen ergaben einen PSP-Normalwert von 65,2 % (69; 62; 64,8). Das Tier wurde am 14. 1. 54 durch 3 x 15 Minuten orthostatischen Kollaps geschädigt. Nach zwei Tagen war ein deutlicher Abfall der PSP-Ausscheidung von 65,2 auf 39,8 % und nach vier Tagen auf 12,4 % festzustellen. Die Sedimente waren pathologisch und zeigten granulierte Zylinder und sog. Riesenzylinder, auch einige Leukozyten. Nach 12 Tagen war der PSP-Wert erst auf 38,2 % gestiegen. Im Sediment fand man immer noch vereinzelte granulierte Zylinder. 20 Tage nach der Belastung hatte das Tier wieder einen Normalwert von 62 % erreicht.

Die am 4. 2. injizierten 10 mg/kg Salyrgan führten nach zwei Tagen nur zu einem geringen Abfall der PSP-Ausscheidung von 62 auf 58 %. Das Sediment war o. B. Vier

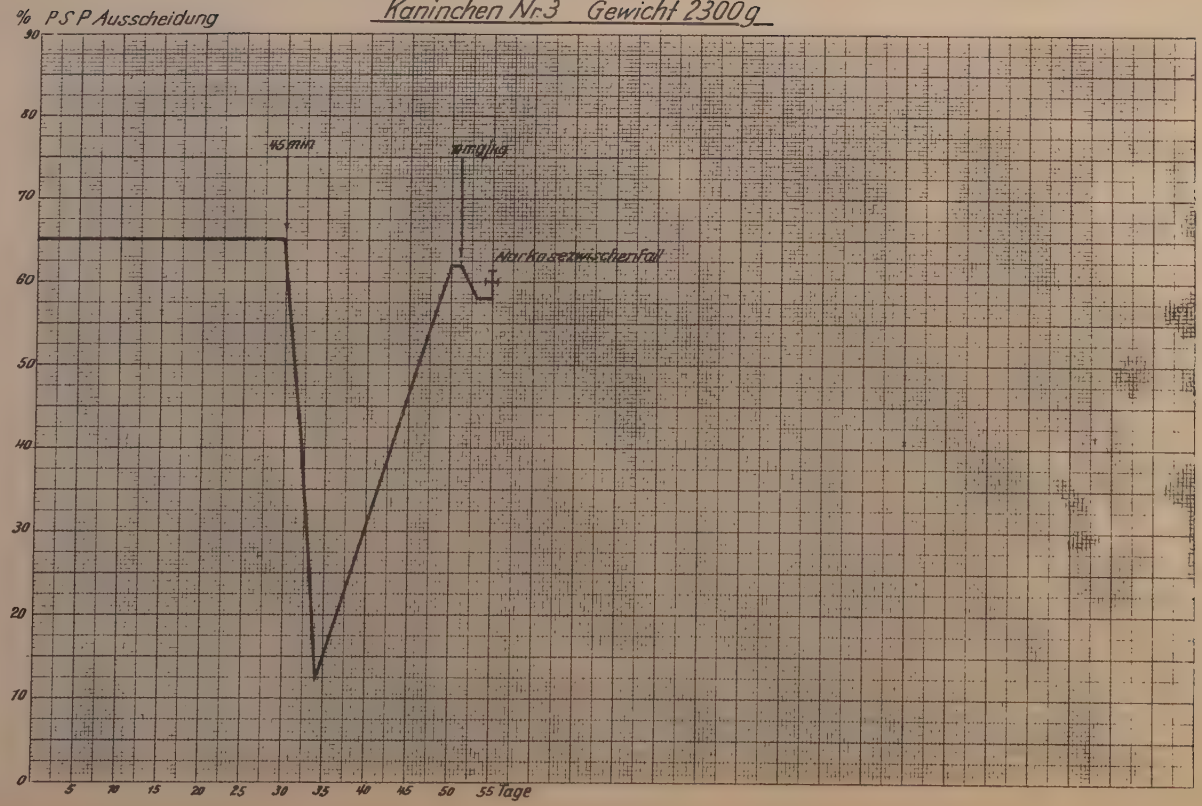
Tabelle 3

Versuchsreihe mit Kaninchen Nr. 3, Gewicht 2300g.

Tag u. Zeit		Urinmenge in ccm/min	Spez. Gew. U_0	PSP % U_1		Spez. Gew. U_1	Normaler Durchschnittswert von 65,2% - 100%	Sediment
15.12.53	19^{55}	0,55	--	69	Norm. Durchschnitt 65,2%	1006		o.B.
17.12	19^{05}	0,9	1012	62		--	100%	o.B.
19.12.	14^{10}	1,0	1008	64,8		1006		o.B.
14.1.54	16^{30}	3x 15 Minuten orthostatischer Kollaps						
16.1.	15^{30}	0,9	1012	39,8		1007	61,0	Vereinzelt gran. u. sog. Riesenzylinder
18.1.	18^{20}	1,1	1008	12,4		1006	19,0	gran. Zylinder u. Leukos
26.1.	18^{25}	0,73	1020	38,2		1012	58,6	vereinzelt gran. Zyl.
3.2.	19^{20}	0,6	1019	62		--	95,1	o.B.
4.2.	16^{00}	10 mg/kg Salyrgan						
6.2.	16^{10}	0,5		58		--	89,0	o.B.
8.2.	Das Tier kam in der Narkose ad exitum							

Abbildung 3

Kaninchen Nr. 3 Gewicht 2300 g



Tage nach der Injektion starb das Tier infolge der Narkose. Die Nieren wurden zur histologischen Untersuchung herausgenommen. Das Tier machte bei Versuchsbeginn am 8. 2. einen kranken Eindruck. Die Ohren waren heiß, die Freßlust während der letzten zwei Tage eingeschränkt.

Histologischer Befund (Dr. Brunk):

Streifige interstitielle Infiltrate im Bereich der geraden Hauptstücke, resp. der dicken Schleifenschenkel. Deutliche trübe Schwellung der dicken Schleifenschenkel im Mark. Reichliche Mitosen in dicken Schleifenschenkeln und Hauptstücken. Glomeruli intakt.

Kaninchen Nr. 4 (Tabelle 4 und 5, Abbildung 4).

Das Gewicht des Tieres betrug 2330 g, die durchschnittliche PSP-Ausscheidung 63 % (60; 66; 63,5).

Am 14. 1.: 3 x 15 Minuten senkrechte Körperhaltung. Bereits nach zwei Tagen deutlicher Abfall der PSP-Ausscheidung auf 15,4 %. Sediment zeigt massenhaft granulierte Zylinder. Am 4. Tage nach der Schädigung Anstieg der PSP-Ausscheidung auf 27 %, das Sediment ist immer noch pathologisch. Nach 12 Tagen ist der PSP-Wert auf 47 % angestiegen, das Sediment o. B. Am 20. Tage nach der Schädigung ist ein Normalwert von 66,6 % erreicht.

Am 4. 2. erhielt das Tier 10 mg/kg Salyrgan in die Ohrrandvene. Die PSP-Werte der nächsten Tage sind mit 56,4 und 57,2 % fast normal. Auch die Sedimente sind ohne pathologischen Befund. Kaninchen 4 wurde vom 4. 2. 54 bis zum 10. 7. 54 nicht mehr belastet. Es wurde am 28. 6. erneut gewogen (3750 g), die Untersuchung ergab eine normale PSP-Ausscheidung von 62 %.

Die Injektion von 12 mg/kg Salyrgan zeigt jetzt

Tabelle 4

Versuchsreihe mit Kaninchen Nr. 4, Gewicht 2330 g

Tag u. Zeit		Urinmenge in ccm/min	Spez. Gew. U_0	PSP % U_1		Spez. Gew. U_1	Normaler Durchschnittswert von 63% - 100%	Sediment
15.12.53.	20^{05}	0,9	1014	60	Norm. Durchschnitt 63%	1008		o. B.
17.12.	20^{15}	0,9	1015	66		1010	100 %	o. B.
19.12.	14^{20}	0,9	1011	63,5		1009		o. B
14.1.54.	15^{00}	3 x 15 Minuten orthostatischer Kollaps						
16.1.	15^{10}	0,82	1008	15,4		– –	24,4	Massenhaft gran. Zyl., Erys
18.1.	18^{10}	1,4	1010	27		– –	42,9	Zahlreiche gran. Zyl.
26.1.	19^{00}	1,7	1008	47		1004	74,6	o. B.
3.2.	19^{30}	1,4	1010	66,6		1007	105,7	o. B
4.2.	14^{00}	10 mg/kg Salyrgan						
6.2.	16^{20}	0,6	1010	36,4		1004	89,5	o. B.
9.2.	17^{40}	0,55	1015	57,2		1002	90,8	o. B
28.6.		Kaninchen erneut gewogen: 3750 g						
28.6.	15^{10}	0,7	1027	62,0		1014	98,4	o. B.
10.7.	16^{00}	12 mg/kg Salyrgan						
12.7.	15^{45}	0,6	1017	13,3 !		– –	21,1	o. B. (!)
23.7.	10^{25}	0,9	1026	63,3		1008	100,4	o. B.

Kaninchen Nr. 4 wurde am 28.7.54 durch Nackenschlag getötet.

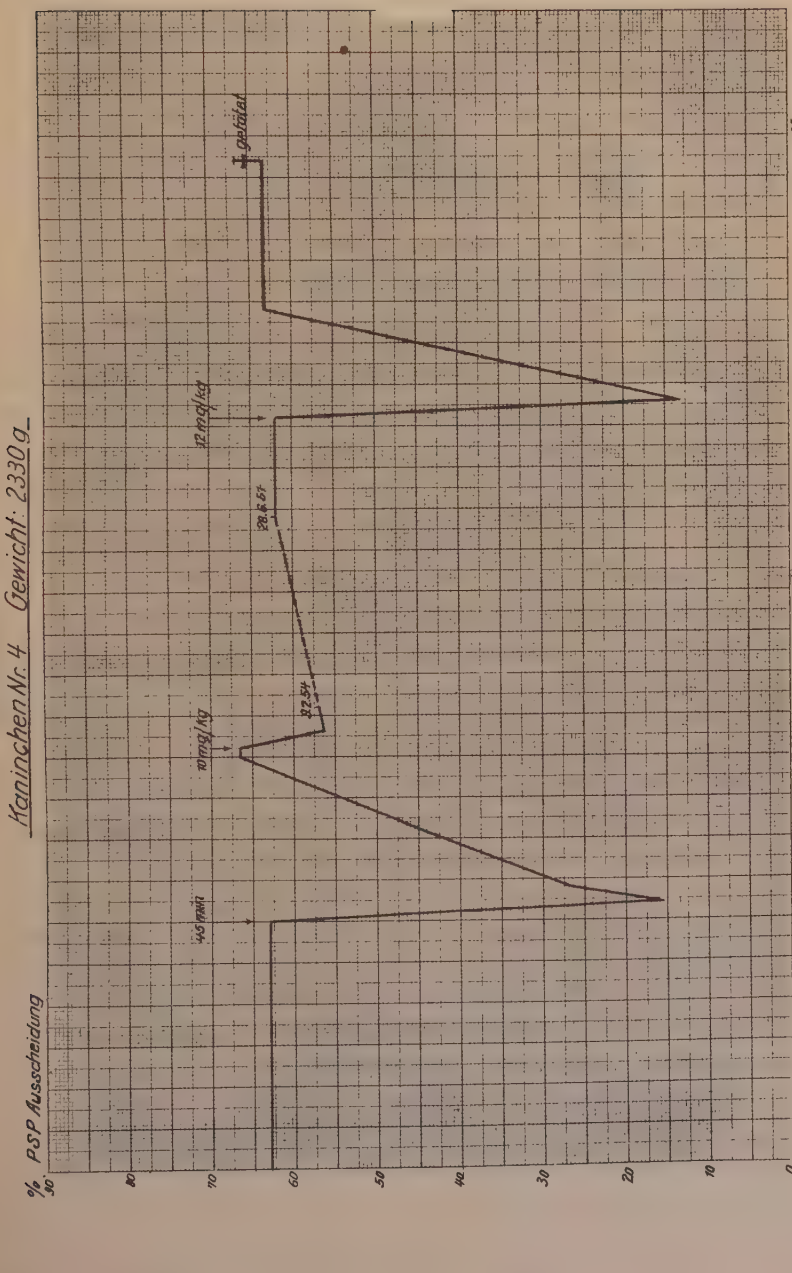


Abbildung 4
Kaninchen Nr. 4 Gewicht: 2330 g
% PSP Ausscheidung
45 mg i.v.
10 mg/kg
22.5.57
28.8.57
12 mg/kg
getötet
nicht belastet

einen starken Abfall der PSP-Ausscheidung bis auf 13,3 %, wobei jedoch das Sediment o. B. ist. Die Nieren von Kaninchen Nr. 4 sollten erst nach Erreichen des Normalwertes untersucht werden. 13 Tage nach der Injektion war ein Normalwert von 63,3 % erreicht. Das Tier wurde 18 Tage nach der Injektion durch Nackenschlag getötet. Das Befinden des Tieres war während der ganzen Versuchsreihe gut, die Freßlust nicht eingeschränkt.

Histologischer Befund (Dr. Brunk):

Ganz vereinzelt interstitiell Kalkschollen und zwar nur im Bereich der geraden Hauptstückabschnitte. Glomeruli groß, prall den Kapselraum ausfüllend und blutreich, aber ohne Zeichen eines Schadens, vielleicht etwas geschwollene und reichliche Glomerulothelien. Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen unauffällig.

D i s k u s s i o n

In der vorliegenden Arbeit sollte festgestellt werden, ob eine Resistenzsteigerung der Tubuli einerseits durch vorausgegangene Behandlung mit Salyrgan gegenüber orthostatischem Kollaps und andererseits durch vorausgegangenen orthostatischen Kollaps gegenüber Salyrgan möglich ist.

MOELLER und GABEL konnten bei einem nicht vorbehandelten Kaninchen durch einen orthostatischen Kollaps von 3 x 10 Minuten eine Verminderung der PSP-Ausscheidung von 41,3 %, bei einem anderen nach 2 x 8 Minuten eine Verminderung von 27,9 % hervorrufen.

In unserer Versuchsreihe konnten wir bei den nicht vorbehandelten Tieren Nr. 2, 3 und 4 ebenfalls eine sehr starke Einschränkung der PSP-Ausscheidung nach ortho-

statischem Kollaps beobachten (Abbildung 2-4, Tabelle 2-5).

Kaninchen Nr. 1, das durch zweimalige Injektion von Salyrgan (6 mg/kg und 7 mg/kg) geschädigt wurde, zeigte aber trotz 4 x 15 Minuten nur einen Abfall der PSP-Ausscheidung von 19 %. Dieser relativ geringe Abfall läßt auf eine Resistenzsteigerung der Tubuli dieses Tieres gegenüber orthostatischem Kollaps schließen. Die anschließend verabreichten 10 mg/kg Salyrgan konnten nur eine Verminderung der PSP-Ausscheidung von 14,7 % hervorrufen. Bei Kaninchen Nr. 1 läßt sich also auch eine Resistenzsteigerung gegenüber Salyrgan feststellen. Die Annahme liegt nahe, daß die Resistenzerhöhung gegenüber Salyrgan ausschließlich durch die bereits vorausgegangene Salyrganbehandlung zustande kam (vergleiche Beobachtungen von MOELLER und MARQUART).

Die Versuche mit Kaninchen Nr. 2 und 4 zeigen jedoch, daß eine vorausgegangene Schädigung durch orthostatischen Kollaps die Resistenz der Tubuli erheblich steigern kann.

Bei Kaninchen Nr. 2 konnte nach einer Vorbehandlung von insgesamt 90 Minuten orthostatischem Kollaps auf eine Dosis von 7 mg/kg nur ein Abfall der PSP-Ausscheidung von 14 % festgestellt werden. Noch ausgeprägter ist das Bild bei Kaninchen Nr. 4, das nach 45 Minuten orthostatischem Kollaps auf eine nachfolgende Injektion von 10 mg/kg Salyrgan nur eine Verminderung von 10,2 % aufwies. Selbst wenn man annimmt, daß die Empfindlichkeit dieser Tiere gegenüber Salyrgan gering war, hätte die Senkung der PSP-Ausscheidung erheblich stärker sein müssen, zumal die Dosis minima letalis für Kaninchen nach K. O. MÖLLER zwischen 7 und 15 mg/kg Körpergewicht liegt.

Kaninchen Nr. 2, das nach einer Schädigung von insgesamt 90 Minuten orthostatischem Kollaps und 7 mg/kg Salyrgan nochmals einen orthostatischen Kollaps von 90 Minuten erlitt, reagierte auf diese schwere Noxe nur mit einem Abfall von 3,1 %. Bei Kaninchen Nr. 1 und 2 wurde nun noch die Dosis von 14 mg/kg Salyrgan injiziert. Kaninchen Nr. 1 war vor dieser Injektion mit insgesamt 23 mg/kg Salyrgan und 60 Minuten orthostatischem Kollaps behandelt worden, während Kaninchen Nr. 2 insgesamt 120 Minuten orthostatischen Kollaps aber nur 7 mg/kg Salyrgan erhalten hatte. Die Verminderung bei Kaninchen Nr. 1 betrug auf 14 mg/kg 39 %, bei Kaninchen Nr. 2 aber nur 20,6 % vom letzten Normalwert. Diese Ergebnisse führen zur Annahme, daß ein mehrmalig vorausgegangener orthostatischer Kollaps die Resistenz der Tubuli gegenüber Salyrgan in stärkerem Maße erhöht, als sich steigernde Dosen von Salyrgan.

Kaninchen Nr. 4 hatte vor der Injektion von 12 mg/kg Salyrgan insgesamt 45 Minuten orthostatischen Kollaps und 10 mg/kg Salyrgan verabreicht bekommen. Eine Sonderstellung nimmt das Tier insofern ein, als die 12 mg/kg erst 5 Monate nach der letzten Schädigung injiziert wurden. Das Tier hatte auf diese Dosis hin die stärkste, bei allen vorbehandelten Tieren beobachtete Senkung von 48,7 % aufzuweisen. Der starke Abfall auf 12 mg/kg steht jedoch in keinem Verhältnis zu der relativ geringen Senkung nach 10 mg/kg von nur 10,2 % im Anschluß an einen vorausgegangenen orthostatischen Kollaps von 3 x 15 Minuten (Abb.4) Diese große Differenz ist nur dadurch zu erklären, daß die normale Resistenz im Laufe der Zeit sich wieder einstellt. Von Kaninchen Nr. 3 konnte nur ein Wert nach der Belastung von 10 mg/kg Salyrgan ermittelt werden, da das Tier im darauffolgenden Versuch durch die Narkose ad exitum kam. Aber auch dieser Wert der zwar vom 2. Tage nach der Schädigung stammt, zeigt nur einen geringen Abfall. Die Versuche bei den übrigen Tieren zeigten die tiefsten Werte am 4.-6. Tag nach der Salyrganinjektion.

Tabelle 5

Abfall der PSP- Ausscheidung

	I		II		III		IV		V	
	Art der Schädigung	Abfall	Art der Schädigung	Abfall	Art der Schädigung	Abfall	Art der Schädigung	Abfall	Art der Schädigung	Abfall
Kaninchen Nr. 1	6 mg/kg	15,8	7 mg/kg	20,8	4 × 15 min	19	10 mg/kg	14,7	14 mg/kg	39
Kaninchen Nr. 2	2 × 15 min	5,6	4 × 15 min	22	7 mg/kg	14,0	6 × 15 min	3,1	14 mg/kg	20,6
Kaninchen Nr. 3	3 × 15 min	52,8	10 mg/kg	2 Tg. nach 10 mg 4	Exitus am 4. Tage nach 10 mg/kg					
Kaninchen Nr. 4	3 × 15 min	47,6	10 mg/kg	10,2	5 Monate				12 mg/kg	48,7

Das histologische Bild der Nieren von Kaninchen Nr. 1 zeigt nach den Untersuchungen von Dr. BRUNK starke Schäden an den Glomeruli in Form von bindegewebigen Verdickungen der Bowmanschen Kapsel und Synechien zwischen Schlingen und Kapselwand. Diese Schäden sind zumindest älter als 2-3 Wochen. Die Tubuli zeigen keine Nekrosen, wie man sie sechs Tage nach Injektion einer tödlichen Salyrgandosis erwarten dürfte, sondern nur Vakuolisierungen der Epithelien, die auch vielleicht Folge der schweren Glomerulusschäden sind, auf jeden Fall aber als nur geringe Veränderungen aufzufassen sind. Die mitvorhandenen interstitiellen Infiltrate sind ebenfalls ältere Veränderungen und nicht auf die Vergiftung vor sechs Tagen zu beziehen.

Der Befund von Kaninchen Nr. 2 entspricht, was die Tubuli betrifft, dem von Kaninchen 1. Die Glomeruli sind alle intakt.

Das histologische Bild von Kaninchen Nr. 3 zeigt eine akute Quecksilbervergiftung (4. Tag nach der Injektion).

Kaninchen Nr. 4, das 18 Tage nach der Injektion von 12 mg/kg getötet wurde, zeigt keine wesentlichen Zeichen einer tubulären Schädigung.

Die interstitiellen Infiltrate können nicht als Beweis für eine Quecksilberschädigung aufgefaßt werden. Es werden vielfach bei anscheinend gesunden und nicht vorbehandelten Kaninchen interstitielle Infiltrate gefunden (BRUNK).

Nach Ansicht von W. FREY beruht die Steigerung der Resistenz auf allergischen bzw. immunisatorischen Vorgängen. Die in unserer Arbeit aufgezeigte Möglichkeit einer Resistenzsteigerung gegenüber Salyrgan durch eine reine Gefäßinsuffizienz widerspricht der Allergietheorie von W. FREY.

Über die Wirkung des Sublimats gibt es drei Auffassungen:

1. Sublimat führt zu lokalen Nerven-und Gefäßschädigungen und schweren Zirkulationsstörungen, die Gewebsschädigungen bewirken (SCHIMERT und WANADSIN).

2. RANDERATH hält die Nierenveränderungen für eine Folge des primären Bluteiweißzerfalls.

3. Die Veränderungen sind Folgen einer direkten toxischen Einwirkung des Sublimats auf die Tubulusepithelien. Unklar bleibt die elektive Schädigung ganz bestimmter Abschnitte des Tubulusapparates. Eine Ätzwirkung ist durch die geringe Blutkonzentration ausgeschlossen, wenn nicht eine Speicherung des Giftes an den betreffenden Orten stattgefunden hat (REBER). Das histologische Bild zeigt, daß Sublimat wie andere Speichersubstanzen in den Nierenmitochondrien angereichert wird. Eine Blockierung der Mitochondrien durch vorherige Behandlung mit Eiweiß und Rohrzucker läßt anschließend verabreichtes Sublimat die Tubuli passieren, ohne Vergiftungserscheinungen hervorzurufen (REBER).

In welchem Zusammenhang steht aber die Wirkung des orthostatischen Kollapses mit der der Quecksilberpräparate?

Der orthostatische Kollaps stellt eine reine Gefäßinsuffizienz dar, deren Wirkung der ersten Theorie der Sublimatwirkung entsprechen könnte. Die Gefäßinsuffizienzen bedingen eine tubuläre Insuffizienz, bei der auch die Mitochondrien in Mitleidenschaft gezogen sind. Dies würde gewissermaßen der Blockierung des Mitochondrienapparates durch Rohrzucker und Eiweiß entsprechen. Wird nun dem durch die Gefäßinsuffizienz des orthostatischen Kollapses geschädigten Mitochondrienapparat Quecksilber angeboten, so passiert es wie bei der Eiweiß-und Rohrzuckervorbehandlung die Tubuli.

Ein angeschlossener orthostatischer Kollaps an eine Quecksilbervorbehandlung vermag die Mitochondrien nicht noch weiter zu schädigen. Damit wäre auch die Resistenzsteigerung von vorausgegangenen Salyrganinjektionen gegenüber nachfolgenden Salyrganinjektionen erklärt, da die Mitochondrien nicht weiter geschädigt werden können. Diese Untersuchungen sprechen mehr für den Kreislauffaktor, wie es eben schon angeführt ist.

Zusammenfassung

In vorliegenden Untersuchungen wurden vier Kaninchen einer mehrfachen Schädigung - zum Teil alternierend - einer Belastung mit Salyrgan in steigenden Dosen und einem orthostatischen Kollaps ausgesetzt.

Nach früheren Untersuchungen wird hierdurch eine tubuläre Insuffizienz hervorgerufen. Es stellte sich heraus, daß sowohl durch orthostatischen Kollaps als auch durch Salyrganvorbehandlung eine Resistenzsteigerung des Tubulus hervorgerufen wird, die sich in einer geringeren Einschränkung der PSP-Ausscheidung äußert.

Zwei Kaninchen haben Dosen von 14 mg/kg überlebt. Bei längeren Zwischenräumen scheint die Empfindlichkeit gegenüber Salyrgan wieder aufzutreten. Die Ergebnisse aus vorliegenden Untersuchungen deuten auf eine kreislaufbedingte Schädigung der Tubuli nach Salyrgangaben hin, die sich in einer Anoxie äußert und zu tubulären Veränderungen führt.

Für die Überlassung des Themas und die wertvollen Ratschläge möchte ich an dieser Stelle Herrn Privatdozent Dr. J. M o e l l e r aufrichtig danken.

Herrn Professor Dr. E. W o l l h e i m danke ich für die Gewährung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Professor Dr. H. F r a n k e meinen verbindlichsten Dank für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Literatur

BRUNK : Mündliche Mitteilungen

DIETRICH S.u. G. SCHIMERT : Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschung 13, 131, (1940)

FREY W. : Schweiz. Med. Wochenschrift 38, 901, (1951)

GOLDRING W., R. W. CLARKE u.N.W. SMITH : J. of clin Investigation 15, 221, (1936)

HAUSS W. : Klin. Wochenschrift 31, 537, (1950)

KELLER : Zitiert nach FREY (Diss. Bern 1951)

LIPPMANN R.W.: Zitiert nach REBER

MAC NIDER : Zitiert nach FREY

MARSHALL E.K.: Americ. J. of. Physiol. 99, 77, (1931)

MOELLER J.u. A. BEDÖ : Ärztl. Wochenschr. 7, 48, (1952)

MOELLER J.u. H. GABEL : Zeitschr. f. d. gesamte exp. Medizin 123, 453, (1954)

MOELLER J.u. M. MARQUART : Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. 222, 302, (1954)

MOELLER J.u. W. REX : Z. Klin. Med. 150, 103, (1952)

MÖLLER K.O. : Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 148, 68, (1930)

RANDERATH E. : Erg. allg. Path. 32, 91, (1937)

REBER K. : Schweiz. Zeitschr. f. Path. u. Bakt. 16, 755, (1953)

SCHIMERT P.u. B. WANADSIN : Klin. Wochenschrift 19/20, 330, (1950

SHANNON J.J. : Americ. J. of. Physiol. 113, 602,(1935)

WOLLHEIM E. : Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58, 211, (1952)

Helv.Med.Acta 18, 34o (1951)

L e b e n s l a u f

Am 5. März 1929 wurde ich als Sohn des Steuersekretärs Alexander Ochmann und dessen Ehefrau Gertrud geb. Brzezinka in Kreuzburg/Schlesien geboren.

Ostern 1935 trat ich in die Volksschule Kreuzburg ein und bestand 1939 die Aufnahmeprüfung für die Oberschule. Durch die Kriegsereignisse mußte ich die Schule wechseln, nahm von Januar bis Mai 1945 am Unterricht der Oberschule Reichenbach/Vogtland teil und konnte dann meine Schulzeit erst im April 1946 an der Oberrealschule Amberg fortsetzen, wo ich im Juli 1949 das Reifezeugnis erhielt.

Mit dem Wintersemester 1950/51 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Hochschule Regensburg. Nach 3 Fachsemestern legte ich dort die zahnärztliche Vorprüfung ab und setzte mit dem Sommersemester 1952 mein Studium an der Universität Würzburg fort. Am 7. Juli 1954 bestand ich dort das zahnmedizinische Staatsexamen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Viktor Ochmann

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 3